

## NUOVI INIBITORI DEL RECETTORE P2Y12: LUCI ED OMBRE

*S. Grotti, L. Bolognese*

**Dipartimento Cardiovascolare e Neurologico,  
Ospedale San Donato di Arezzo.**

La duplice terapia antiaggregante è attualmente trattamento di scelta nei pazienti con sindrome coronarica acuta (SCA) e/o sottoposti ad angioplastica (PCI). Per oltre un decennio l'associazione di Clopidogrel all'Aspirina è stata considerata la terapia standard in questa popolazione di pazienti. Tuttavia, un numero considerevole di eventi ischemici continua ad essere osservato con tale regime terapeutico, mentre il profilo di sicurezza rimane un problema aperto. Uno dei principali fattori ritenuti responsabili è rappresentato dalla variabile risposta interindividuale alla somministrazione di Clopidogrel, che condiziona non solo aspetti farmacocinetici e farmacodinamici, ma anche la stessa prognosi<sup>1</sup>. I tentativi effettuati in precedenza per ovviare a questo limite aumentando il dosaggio di Clopidogrel (nell'ipotesi di un effetto dose-dipendente del farmaco) non si sono tradotti tuttavia in un beneficio clinico, nemmeno personalizzando il regime terapeutico in base al grado di inibizione piastrinica ottenuta<sup>2,3</sup>. Tale strategia si è dimostrata perciò insufficiente a superare il problema della variabilità della risposta individuale al farmaco, e questa evidenza ha accresciuto l'interesse nello sviluppo di nuovi e più potenti inibitori del recettore P2Y12.

### **Prasugrel**

Prasugrel è una tienopiridina orale di terza generazione, capace di legarsi ed inibire irreversibilmente il recettore P2Y12. Come Clopidogrel, esso è un profarmaco e necessita di una conversione epatica nel metabolita attivo; tuttavia richiede un solo step metabolico per la bioattivazione, viene convertito in modo più efficace e mostra una più rapida insorgenza di azione e un grado maggiore di inibizione piastrinica, con una minima variabilità di risposta, anche quando comparato ad alti dosaggi di Clopidogrel<sup>4</sup>.

Il razionale nell'utilizzo di questo agente è prevalentemente basato sui risultati dello studio TRITON-TIMI 38 (Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition With Prasugrel - Thrombolysis In Myocardial Infarction)<sup>5</sup> che ha valutato l'efficacia clinica e la sicurezza di Prasugrel rispetto a Clopidogrel a dosaggio standard in 13.608 pazienti con SCA e indicazione a PCI. Nel trial sono stati inclusi solo i soggetti Clopidogrel-naïve, i quali sono stati randomizzati solo dopo angiografia coronarica diagnostica, fatta eccezione per i pazienti con infarto miocardico acuto con sopraslivellamento del tratto ST-T (STEMI), nei quali invece il farmaco è stato somministrato senza conoscere l'anatomia coronarica ed il pretrattamento con Clopidogrel era ammesso. L'incidenza dell'endpoint primario (un endpoint composito di morte cardiovascolare, infarto miocardico non fatale e stroke) è stata del 9.9% nei pazienti trattati con Prasugrel e del 12.1% nei pazienti trattati con Clopidogrel, con una significativa riduzione nel gruppo Prasugrel pari al 19% (HR 0.81 [0.73-0.90];  $p < 0.001$ ).

A questo si accompagnava, tuttavia, un maggiore rischio emorragico; i sanguinamenti secondo criteri Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI) non correlati a bypass aorto-coronarico (CABG) erano nel gruppo Prasugrel e nel gruppo Clopidogrel rispettivamente del 2.4% e dell'1.8% ( $p = 0.03$ ), mentre i sanguinamenti fatali del 0.4% e dello 0.1% (HR 4.19 [1.58-11.11];  $p = 0.002$ ), e la loro incidenza è stata maggiore durante la fase di mantenimento del farmaco<sup>6</sup>. Una successiva analisi sul beneficio clinico netto, che ha considerato un composito di morte per qualsiasi causa, infarto miocardico non fatale, stroke ed emorragie maggiori, ha mostrato tuttavia, malgrado l'eccesso di sanguinamenti, un vantaggio complessivo nei pazienti trattati con Prasugrel (12.2% vs 13.9%, HR 0.87 [0.79-0.95];  $p = 0.004$ ). Tali risultati risultano influenzati in misura preponderante della marcata riduzione degli infarti non fatali osservata nei pazienti trattati con Prasugrel. Oltre a ciò, Prasugrel ha mostrato, rispetto a Clopidogrel, di ridurre in modo significativo l'incidenza di trombosi intrastent (HR 0.48 [0.36-0.84];  $p < 0.0001$ )<sup>7</sup>, e la ricorrenza di eventi (HR 0.65 [0.46-0.92];  $p = 0.016$ )<sup>8</sup>.

Come detto, il principale effetto clinico sembra ascrivibile ad una riduzione di tutti i vari sottotipi di infarto miocardico, sia spontaneo che periprocedurale, esteso o limitato, precoce o tardivo (>30 giorni dall'evento indice)<sup>9</sup>. I benefici osservati con Prasugrel sono risultati inoltre indipendenti dalla contemporanea somministrazione di inibitori del recettore glicoproteico IIb/IIIa.

Da ulteriori analisi per sottogruppi, è emerso come i pazienti diabetici e quelli con STEMI siano quelli che maggiormente beneficiano del trattamento con Prasugrel in termini di riduzione degli eventi ischemici<sup>10,11</sup>, mostrando una riduzione del rischio relativo rispettivamente del 32% a 30 giorni (6.5% vs 9.5%,  $p = 0.017$ ) e del 19% a 15 mesi (10.0% vs 12.4%,  $p = 0.022$ ) nei pazienti con STEMI, e del 28% negli individui diabetici, senza associarsi ad un aumento delle complicanze emorragiche severe. Non è stato invece documentato beneficio clinico netto negli anziani ( $\geq 75$  anni) e nei soggetti con peso <60 kg, a causa dell'eccesso di sanguinamenti. In questa tipologia di pazienti viene infatti consigliata cautela nell'utilizzo di Prasugrel e in ogni caso il dosaggio di mantenimento raccomandato è di 5 mg/die. Il farmaco è infine controindicato nei pazienti con storia di stroke o attacco ischemico transitorio per l'elevato rischio emorragico e il peggiore outcome.

Prasugrel non è attualmente raccomandato nei pazienti avviati a sola terapia medica. Recenti dati provenienti dallo studio TRILOGY-ACS<sup>12</sup> sull'utilizzo di questo farmaco nei pazienti trattati conservativamente non suggeriscono un beneficio clinico rispetto a Clopidogrel, sebbene sia stata dimostrata tra questi una minore reattività piastrinica residua<sup>13</sup>. Il maggiore dato di interesse è stato la dimostrazione, per la prima volta, dell'efficacia e della sicurezza del dosaggio di 5 mg/die nei soggetti di età superiore a 75 anni e in quelli con peso <60 kg.

Ancora in corso, al momento della stesura di questo testo, è il trial ACCOAST<sup>14</sup>, che darà importanti informazioni su sicurezza ed efficacia del pretrattamento con Prasugrel nei pazienti con infarto miocardico acuto senza soprallivellamento del tratto ST-T (NSTEMI).

### **Ticagrelor**

A differenza di Clopidogrel e Prasugrel, Ticagrelor non è una tienopiridina ma appartiene alla classe delle ciclo-pentil-triazolo-pirimidine, non è un profarmaco bensì un metabolita attivo capace di legarsi reversibilmente al recettore P2Y<sub>12</sub> ed ha un'emivita di 8-12 ore. Come Prasugrel, esso è caratterizzato da una più rapida e consistente inibizione piastrinica rispetto a Clopidogrel, e circa un terzo degli effetti del farmaco sono attribuiti a metaboliti generati dal sistema epatico CYP3A.

Il più importante studio che ha testato Ticagrelor è stato lo studio PLATO (Platelet Inhibition and Patient Outcomes)<sup>15</sup>, in cui sono stati arruolati 18.624 pazienti con SCA, randomizzati a Ticagrelor o Clopidogrel. A differenza del TRITON-TIMI 38, in questo trial sono stati inclusi anche pazienti pretrattati con Clopidogrel e la randomizzazione è avvenuta generalmente prima di definire l'anatomia coronarica, riflettendo così la normale pratica clinica. In questa popolazione è stata dimostrata una riduzione del 16% ( $p<0.001$ ) dell'incidenza di morte cardiovascolare, infarto e stroke nei pazienti assegnati al trattamento con Ticagrelor. In particolare, nel gruppo Ticagrelor è stata osservata un'importante riduzione dell'incidenza di morte cardiovascolare (4.0% vs 5.1%; HR 0.79;  $p=0.001$ ) e di infarto miocardico (5.8% vs 6.9%; HR 0.84,  $p=0.005$ ), ma non di stroke (1.5% vs 1.3%,  $p=0.22$ ). Anche mortalità totale e trombotosi intrastent sono risultate inferiori rispetto a Clopidogrel (rispettivamente 4.5% vs 5.9%,  $p<0.001$  e 2.2% vs 3.0%,  $p=0.014$ ).

Sebbene gli eventi emorragici maggiori complessivamente risultassero simili nei due bracci di trattamento, le emorragie sia maggiori che minori e quelle non correlate a CABG sono state maggiori del 10% e del 19% rispettivamente nei pazienti randomizzati al Ticagrelor, così come le emorragie cerebrali fatali sono state più frequenti (0.1% vs 0.01%,  $p=0.02$ ).

Sono stati inoltre osservati vari effetti collaterali di tipo non emorragico (es. dispnea, bradiaritmie, aumento dei livelli sierici di creatinina e di acido urico), responsabili della precoce sospensione del farmaco. I meccanismi alla base di tali effetti avversi sono indipendenti dal target P2Y<sub>12</sub>, verosimilmente correlati all'aumento dei livelli di adenosina, e privi di significativo impatto clinico<sup>16,17</sup>.

Nelle varie sottoanalisi effettuate, sono stati sostanzialmente confermati i dati visti nella popolazione totale. Ticagrelor, infatti, ha mostrato beneficio in

termini di efficacia e sicurezza nei pazienti diabetici<sup>18</sup>, in quelli con STEMI sottoposti ad angioplastica primaria<sup>19</sup>, nei pazienti con SCA avviati a terapia conservativa<sup>20</sup> o sottoposti a rivascularizzazione sia percutanea<sup>21</sup> che chirurgica<sup>22</sup>, e infine negli individui con insufficienza renale cronica<sup>23</sup>, dove il beneficio clinico è particolarmente pronunciato (con riduzione del rischio relativo del 21% in termini di endpoint primario). È interessante inoltre notare come la migliore prognosi osservata nel sottogruppo STEMI non si accompagni a migliori indici di riperfusione miocardica: ad una recente analisi del sottostudio ECG condotta nei pazienti con STEMI, Ticagrelor non ha mostrato differenze in termini di ST resolution rispetto a Clopidogrel, suggerendo che il beneficio di Ticagrelor in questo gruppo di pazienti possa dipendere non tanto dalla rapidità e dalla completezza della riperfusione, quanto dalla prevenzione delle ricorrenze dovuta ad una più potente inibizione piastrinica<sup>24</sup>.

Un risultato che ha molto impressionato la comunità scientifica è stata la cospicua riduzione della mortalità rispetto a Clopidogrel, che di fatto non è mai stata osservata in tale misura tra gli antiaggreganti orali. La ragione di questo fenomeno non è chiara; sono stati ipotizzati due meccanismi: una riduzione dei sanguinamenti che a sua volta ha favorevolmente influenzato la prognosi, e l'upregulation dei recettori per l'adenosina, che è noto avere benefici effetti che comprendono una cardioprotezione dal danno da riperfusione, un aumento della contrattilità miocardica e del tono vascolare ed una maggiore stabilità elettrica. Tuttavia, come già osservato, le emorragie non correlate al CABG sono risultate in eccesso nei pazienti trattati con Ticagrelor e simili in valore assoluto a quelle osservate con Prasugrel; inoltre, l'ipotetico effetto sulla mortalità mediato dall'adenosina è del tutto congetturale, visto che nessuno studio ha mai dimostrato un'associazione fra la modulazione cronica dell'adenosina mediata dai purinocettori e mortalità nei pazienti con malattia coronarica. Una terza spiegazione può essere fornita dal diverso spettro della popolazione di pazienti con SCA arruolata nello studio PLATO rispetto ad altri studi ed in particolare allo studio TRITON-TIMI38<sup>25</sup>.

Infine, un altro dato che ha suscitato un vivace dibattito è stato quello relativo all'outcome nei pazienti arruolati nel Nord America<sup>26</sup>, tra i quali Ticagrelor risultava avere una peggiore prognosi rispetto a Clopidogrel. Questo risultato ha indotto inizialmente la Food and Drug Administration a non approvare il farmaco negli Stati Uniti. Dopo varie analisi statistiche condotte da due diversi gruppi, è stato tuttavia concluso che questo potesse essere frutto del caso<sup>27</sup>. Attualmente, una delle ipotesi maggiormente accreditate è che tale fenomeno sia legato agli elevati dosaggi di mantenimento di Aspirina utilizzati negli Stati Uniti, e per tale motivo dosaggi >100 mg non sono consigliati nei pazienti in terapia con Ticagrelor.

Ad oggi sono ancora in corso gli studi PEGASUS-TIMI 54 e ATLANTIC. Il primo arruolerà un totale di 21.000 pazienti con recente infarto miocardico randomizzandoli ad Aspirina+placebo o Aspirina+Ticagrelor, mentre il secondo confronterà la somministrazione al primo contatto medico versus somministrazione intra-ospedaliera di Ticagrelor nei pazienti con STEMI.

## Cangrelor

Cangrelor è un analogo dell'adenosina difosfato, disponibile in formula-

zione endovenosa. Questa molecola è dotata di attività inibitoria reversibile e diretta sul recettore P2Y12 con effetto dose-dipendente, ed è caratterizzata da una potente (>90%) e immediata attività antiplastrinica. A causa della brevissima emivita (3-6 minuti), la sua azione cessa dopo circa 30-60 minuti dalla somministrazione, risultando in un rapido effetto on-off<sup>28</sup>.

Malgrado i promettenti dati ottenuti in fase II, successivi studi di fase III non hanno confermato comparabili risultati in termini di efficacia e sicurezza. La linea di ricerca CHAMPION (Cangrelor versus Standard Therapy to Achieve Optimal Management of Platelet Inhibition) includeva gli studi CHAMPION-PCI (n=8716)<sup>29</sup> e CHAMPION-PLATFORM (n=5362)<sup>30</sup>, che hanno confrontato Cangrelor rispettivamente con Clopidogrel e placebo nei pazienti con SCA. Entrambi gli studi sono stati sospesi in anticipo in seguito ai risultati di analisi ad interim, incapaci di dimostrare l'efficacia clinica di Cangrelor. Tuttavia, limiti nel design e nelle definizioni degli endpoint sono stati riconosciuti come potenziali cause di tali osservazioni. In una successiva analisi aggregata dei due trial, Cangrelor ha infatti mostrato un beneficio significativo in termini di riduzione di infarto miocardico acuto (utilizzando la definizione universale anziché quella specificata nel trial) (OR 0.82; p=0.037) e di trombosi intrastent (OR 0.44; p=0.018), mentre le complicanze emorragiche maggiori sono risultate comparabili<sup>31</sup>. Sulla base di questi risultati è in corso un altro trial di fase III, il CHAMPION-PHOENIX, che confronterà Cangrelor a Clopidogrel nei pazienti candidati a PCI.

Se l'efficacia di Cangrelor nella prevenzione degli eventi ischemici nei pazienti sottoposti ad angioplastica coronarica rimane perciò ad oggi da determinare, è stato invece dimostrato il suo potenziale ruolo quale bridging strategy nei pazienti con indicazione a duplice terapia antiaggregante e necessità di intervento chirurgico. Lo studio BRIDGE (Maintenance of Platelet inhibition With cangRelor After discontinuation of Thienopyridines in Patients Undergoing surGERy)<sup>32</sup>, ha infatti mostrato nei pazienti con indicazione a rivascolarizzazione chirurgica il beneficio della terapia con Cangrelor dopo sospensione della terapia con tienopiridine in termini di inibizione piastrinica, in assenza di eccesso di sanguinamenti maggiori.

## Elinogrel

Un nuovo antiaggregante di notevole interesse è l'Elinogrel, un antagonista reversibile e competitivo del recettore P2Y12 che non richiede attivazione metabolica, disponibile sia in formulazione orale che endovenosa e dotato di una rapida insorgenza di azione (~15'). Lo studio di fase II INNOVATE PCI (INtraveNous and Oral administration of elinogrel to eVALuate Tolerability and Efficacy in nonurgent PCI patients) ha confrontato l'efficacia clinica, l'attività biologica, la tollerabilità e sicurezza di 3 diverse posologie di Elinogrel con Clopidogrel nei pazienti sottoposti a PCI non urgente. Questo trial ha fornito risultati promettenti in termini di inibizione piastrinica e sicurezza<sup>33,34</sup>, mostrando tuttavia la presenza di elevati livelli degli enzimi epatici nei pazienti trattati con questo agente. Studi di fase III sono attesi.

## Conclusioni

Grazie a questi importanti risultati, Prasugrel e Ticagrelor trovano raccomandazione IB nelle attuali linee guida ESC nella gestione delle sindromi coronariche acute sia NSTEMI che STEMI<sup>35,36</sup>. Clopidogrel viene raccomandato laddove questi agenti siano controindicati, deve essere preso in considerazione nei pazienti anziani e/o con elevato rischio emorragico e rimane comunque il farmaco di scelta in caso di PCI elettiva, mentre Prasugrel e Ticagrelor risultano particolarmente vantaggiosi nei pazienti diabetici o con eventi ischemici ricorrenti e nei pazienti con insufficienza renale rispettivamente. Se Ticagrelor è indicato indipendentemente dal trattamento iniziale, Prasugrel è raccomandato solo dopo valutazione dell'anatomia coronarica e comunque nei pazienti candidati a PCI, non pretrattati con Clopidogrel. Qualora sia posta indicazione a rivascolarizzazione chirurgica, Ticagrelor e Prasugrel dovrebbero essere sospesi 5 e 7 giorni prima dell'intervento rispettivamente.

Entrambi presentano un eccesso di sanguinamenti maggiori spontanei che è tra di loro simile in termini assoluti rispetto a Clopidogrel (0.6%). Prasugrel è controindicato nei pazienti con storia di stroke o TIA, e deve essere utilizzato con posologia ridotta nei pazienti > 75 anni o con peso < 60 kg; Ticagrelor è invece controindicato nei pazienti con storia di emorragia cerebrale e severa insufficienza epatica, la sua posologia prevede due somministrazioni giornaliere e deve essere associato a dosi di Aspirina non superiori a 100 mg/die. Ad oggi non esistono confronti head-to-head in termini di efficacia e sicurezza tra i due farmaci; gli unici dati attualmente pubblicati giungono da analisi farmacodinamiche ed indicano che Ticagrelor è in grado di garantire una migliore inibizione piastrinica rispetto a Prasugrel nei pazienti stabili resistenti a Clopidogrel<sup>37</sup>; diversamente, in caso di STEMI l'insorgenza di azione è per entrambi ritardata e comparabile nelle prime 24 ore, mentre a partire dal giorno 5 Ticagrelor è apparso più efficace<sup>38</sup>. Tuttavia, anche se questi dati venissero confermati, dovranno essere interpretati con cautela, soprattutto alla luce dello scarso valore prognostico dei test di aggregazione piastrinica fin qui evidenziato dai precedenti studi.

## BIBLIOGRAFIA

- 1) *Mega JL, Simon T, Collet JP, et al.* Reduced-function CYP2C19 genotype and risk of adverse clinical outcomes among patients treated with clopidogrel predominantly for PCI: a meta-analysis. *JAMA* 2010; 304:1821-30
- 2) *Price MJ, Berger PB, Teirstein PS, et al.* Standard- vs high-dose clopidogrel based on platelet function testing after percutaneous coronary intervention: the GRAVITAS randomized trial. *JAMA* 2011; 305:1097-105
- 3) *Mehta SR, Tanguay JF, Eikelboom JW, et al.* Double-dose versus standard-dose clopidogrel and high-dose versus low-dose aspirin in individuals undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndromes (CURRENT-OASIS 7): a randomised factorial trial. *Lancet* 2010; 376:1233-43
- 4) *Wiviott SD, Trenk D, Frelinger AL, et al.* Prasugrel compared with high loading- and maintenance-dose clopidogrel in patients with planned percutaneous coronary intervention: the Prasugrel in Comparison to Clopidogrel for Inhibition of Platelet

- Activation and Aggregation-Thrombolysis in Myocardial Infarction 44 trial. *Circulation* 2007; 116:2923-32
- 5) *Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al.* Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007; 357:2001-15
  - 6) *Antman EM, Wiviott SD, Murphy SA, et al.* Early and late benefits of prasugrel in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: a TRITON-TIMI 38 (TRial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel-Thrombolysis In Myocardial Infarction) analysis. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51:2028-33
  - 7) *Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al.* Intensive oral antiplatelet therapy for reduction of ischaemic events including stent thrombosis in patients with acute coronary syndromes treated with percutaneous coronary intervention and stenting in the TRITON-TIMI 38 trial: a subanalysis of a randomised trial. *Lancet* 2008; 371:1353-63
  - 8) *Murphy SA, Antman EM, Wiviott SD, et al.* Reduction in recurrent cardiovascular events with prasugrel compared with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes from the TRITON-TIMI 38 trial. *Eur Heart J* 2008; 29:2473-9
  - 9) *Morrow DA, Wiviott SD, White HD, et al.* Effect of the novel thienopyridine prasugrel compared with clopidogrel on spontaneous and procedural myocardial infarction in the Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel-Thrombolysis in Myocardial Infarction 38: an application of the classification system from the universal definition of myocardial infarction. *Circulation* 2009; 119:2758-64
  - 10) *Wiviott SD, Braunwald E, Angiolillo DJ, et al.* Greater clinical benefit of more intensive oral antiplatelet therapy with prasugrel in patients with diabetes mellitus in the trial to assess improvement in therapeutic outcomes by optimizing platelet inhibition with prasugrel-Thrombolysis in Myocardial Infarction 38. *Circulation* 2008; 118:1626-36
  - 11) *Montalescot G, Wiviott SD, Braunwald E, et al.* Prasugrel compared with clopidogrel in patients undergoing percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction (TRITON-TIMI 38): double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 373:723-31
  - 12) *Roe MT, Armstrong PW, Fox KA, et al.* Prasugrel versus clopidogrel for acute coronary syndromes without revascularization. *N Engl J Med* 2012; 367:1297-309
  - 13) *Gurbel PA, Erlinge D, Ohman EM, et al.* Platelet function during extended prasugrel and clopidogrel therapy for patients with ACS treated without revascularization: the TRILOGY ACS platelet function substudy. *JAMA* 2012; 308:1785-94
  - 14) *Montalescot G, Bolognese L, Dudek D, et al.* A comparison of prasugrel at the time of percutaneous coronary intervention or as pretreatment at the time of diagnosis in patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction: design and rationale for the ACCOAST study. *Am Heart J* 2011; 161:650-656 e1
  - 15) *Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al.* Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009; 361:1045-57
  - 16) *Storey RF, Bliden KP, Patil SB, et al.* Incidence of dyspnea and assessment of cardiac and pulmonary function in patients with stable coronary artery disease receiving ticagrelor, clopidogrel, or placebo in the ONSET/OFFSET study. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56:185-93
  - 17) *Scirica BM, Cannon CP, Emanuelsson H, et al.* The incidence of bradyarrhythmias and clinical bradyarrhythmic events in patients with acute coronary syndromes treated with ticagrelor or clopidogrel in the PLATO (Platelet Inhibition and Patient Outcomes) trial: results of the continuous electrocardiographic assessment substudy. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57:1908-16
  - 18) *James S, Angiolillo DJ, Cornel JH, et al.* Ticagrelor vs. clopidogrel in patients with acute coronary syndromes and diabetes: a substudy from the PLATElet inhi-

- bition and patient Outcomes (PLATO) trial. *Eur Heart J* 2010; 31:3006-16
- 19) *Steg PG, James S, Harrington RA, et al.* Ticagrelor versus clopidogrel in patients with ST-elevation acute coronary syndromes intended for reperfusion with primary percutaneous coronary intervention: A Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial subgroup analysis. *Circulation* 2010; 122:2131-41
  - 20) *James SK, Roe MT, Cannon CP, et al.* Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes intended for non-invasive management: substudy from prospective randomised PLATElet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *BMJ* 2011; 342:d3527
  - 21) *Cannon CP, Harrington RA, James S, et al.* Comparison of ticagrelor with clopidogrel in patients with a planned invasive strategy for acute coronary syndromes (PLATO): a randomised double-blind study. *Lancet* 2010; 375:283-93
  - 22) *Held C, Asenblad N, Bassand JP, et al.* Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes undergoing coronary artery bypass surgery: results from the PLATO (Platelet Inhibition and Patient Outcomes) trial. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57:672-84
  - 23) *James S, Budaj A, Aylward P, et al.* Ticagrelor versus clopidogrel in acute coronary syndromes in relation to renal function: results from the Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial. *Circulation* 2010; 122:1056-67
  - 24) *Armstrong PW, Siha H, Fu Y, et al.* ST-elevation acute coronary syndromes in the Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial: insights from the ECG substudy. *Circulation* 2012; 125:514-21
  - 25) *De Servi S, Savonitto S.* How to explain the reduced cardiovascular mortality in the ticagrelor arm of the PLATO trial? *Int J Cardiol* 2011; 149:265-7
  - 26) *Serebruany VL.* Viewpoint: paradoxical excess mortality in the PLATO trial should be independently verified. *Thromb Haemost* 2011; 105:752-9
  - 27) *Mahaffey KW, Wojdyla DM, Carroll K, et al.* Ticagrelor compared with clopidogrel by geographic region in the Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial. *Circulation* 2011; 124:544-54
  - 28) *Ferreiro JL, Ueno M, Angiolillo DJ.* Cangrelor: a review on its mechanism of action and clinical development. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2009; 7:1195-20
  - 29) *Harrington RA, Stone GW, McNulty S, et al.* Platelet inhibition with cangrelor in patients undergoing PCI. *N Engl J Med* 2009; 361:2318-29
  - 30) *Bhatt DL, Lincoff AM, Gibson CM, et al.* Intravenous platelet blockade with cangrelor during PCI. *N Engl J Med* 2009; 361:2330-41
  - 31) *White HD, Chew DP, Dauerman HL, et al.* Reduced immediate ischemic events with cangrelor in PCI: a pooled analysis of the CHAMPION trials using the universal definition of myocardial infarction. *Am Heart J* 2012; 163:182-90 e4
  - 32) *Angiolillo DJ, Firstenberg MS, Price MJ, et al.* Bridging antiplatelet therapy with cangrelor in patients undergoing cardiac surgery: a randomized controlled trial. *JAMA* 2012; 307:265-74
  - 33) *Welsh RC, Rao SV, Zeymer U, et al.* A randomized, double-blind, active-controlled phase 2 trial to evaluate a novel selective and reversible intravenous and oral P2Y12 inhibitor elinogrel versus clopidogrel in patients undergoing nonurgent percutaneous coronary intervention: the INNOVATE-PCI trial. *Circ Cardiovasc Interv* 2012; 5:336-46
  - 34) *Angiolillo DJ, Welsh RC, Trenk D, et al.* Pharmacokinetic and pharmacodynamic effects of elinogrel: results of the platelet function substudy from the intravenous and oral administration of elinogrel to evaluate tolerability and efficacy in nonurgent percutaneous coronary intervention patients (INNOVATE-PCI) trial. *Circ Cardiovasc Interv* 2012; 5:347-56
  - 35) *Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, et al.* ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes

- (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2011; 32:2999-3054
- 36) *Authors/Task Force M, Steg PG, James SK, et al.* ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2012; 33:2569-619
  - 37) *Alexopoulos D, Galati A, Xanthopoulou I, et al.* Ticagrelor versus prasugrel in acute coronary syndrome patients with high on-clopidogrel platelet reactivity following percutaneous coronary intervention: a pharmacodynamic study. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60:193-9
  - 38) *Alexopoulos D, Xanthopoulou I, Gkizas V, et al.* Randomized Assessment of Ticagrelor Versus Prasugrel Antiplatelet Effects in Patients with ST Elevation Myocardial Infarction. *Circ Cardiovasc Interv* 2012; 5:797-804